

西妥昔单抗联合化疗治疗 K-Ras 野生型 转移性结直肠癌的疗效分析

100853 北京 中国人民解放军总医院肿瘤内二科

秦 锐, 石 燕, 陈 丽, 吴志勇, 韩雅琳, 戴广海¹

【摘要】目的 观察西妥昔单抗联合化疗治疗 K-Ras 野生型转移性结直肠癌的疗效及安全性,探讨可能影响疗效及预后的因素。**方法** 收集 2007 年 5 月至 2012 年 5 月解放军总医院收治的 K-Ras 野生型转移性结直肠癌患者共 90 例,采用西妥昔单抗(400mg/m²,静滴,第 1 周,维持剂量每周 250mg/m² 或每 2 周 500mg/m²)联合化疗方案,主要为含伊立替康为基础方案(FOLFIRI 或 XELIRI 或单药 CPT-11)、含奥沙利铂为基础方案(FOLFOX 或 XELOX)、5-FU/LV 方案或单药卡培他滨。回顾性评估西妥昔单抗联合化疗在治疗中的疗效和安全性,分析患者临床病理特征,并探讨影响疗效的因素以及此类患者预后相关的因素。**结果** 西妥昔单抗中位治疗时间为 16 周(6~44 周),客观缓解率(ORR)为 45.6%,疾病控制率(DCR)为 87.8%。其中一线治疗 ORR 为 51.6%,二线治疗 ORR 为 40.0%,三线治疗 ORR 为 18.2%。单因素分析显示,年龄、原发灶部位、西妥昔单抗治疗时间与疗效有关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。90 例患者中位随访时间为 20.2 个月,82 例(91.1%)复发转移,60 例(66.7%)死亡。患者中位无疾病进展时间(PFS)为 7.8 个月,中位总生存时间(OS)为 22.5 个月。其中一线中位 PFS 为 9.1 个月,中位 OS 为 27.6 个月;二线中位 PFS 为 7.7 个月,中位 OS 为 14.5 个月;三线中位 PFS 为 2.9 个月,中位 OS 为 6.7 个月。单因素分析显示:原发灶部位、早期肿瘤缓解者以及西妥昔单抗治疗时间与 PFS 有关;原发灶部位、早期肿瘤缓解者、西妥昔单抗治疗时间以及转移侵及范围与 OS 有关。Cox 多因素生存分析显示:原发肿瘤病灶部位、早期肿瘤缓解是 PFS 的独立预后因素,转移侵及范围是 OS 的独立预后因素。西妥昔单抗相关治疗最常见的不良反应是痤疮样皮疹(78.0%),化疗相关的不良反应主要为腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制,经对症处理后,患者均可耐受。**结论** 西妥昔单抗联合多种方案化疗治疗晚期转移性结直肠癌患者,各线治疗均能取得较好的疗效,不良反应可耐受;原发灶部位可能是西妥昔单抗联合化疗的疗效预测因素,其与患者预后生存可能相关;早期肿瘤缓解可作为判断患者预后相关指标。

【关键词】 西妥昔单抗; 转移性结直肠癌; 靶向治疗; 联合化疗

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2014)06-0516-08

Efficacy analysis of cetuximab plus chemotherapy for K-Ras wild-type colorectal cancer with metastases

QIN Rui, SHI Yan, CHEN Li, WU Zhiyong, HAN Yalin, DAI Guanghai. The Second Oncology Department, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: DAI Guanghai, E-mail: daigh60@sohu.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of the cetuximab combined with chemotherapy for patients with metastasis from colorectal cancer whose K-Ras status were wild type and explore the factors that may affect the efficacy and prognosis. **Methods** Retrospectively collected the clinical data of 90 patients with metastasis from colorectal cancer whose K-Ras status were wild type. Cetuximab 400mg/m² was intravenously given at first dose and maintenance at 250mg/m² every week or 500mg/m² every two weeks. Combined chemotherapy regimen included, irinotecan-based chemotherapy(FOLFIRI or XELIRI or irinotecan monotherapy), oxaliplatin-based chemotherapy(FOLFOX or XELOX), other regimens, such as 5-FU/leucovorin or capecitabine monotherapy. The efficacy and safety of each line of chemotherapy was summarized and assessed, and the relationship between clinicopathology features, treatment characteristics and efficacy, explore the factors associated with prognosis were analyzed retrospectively. **Results** The median duration treatment of cetuximab was 16 weeks(6-44 weeks). And in all patients the objective response rate(ORR) was 45.6%, and the disease control rate(DCR) was 87.8%. The DCR in first line treatment was 51.6% better than in second line, whose was 40.0%, and the DCR in third line was 18.2%. The age, location of primary tumor, treatment time of cetuximab might affect the efficacy fo cetux-

1 通讯作者, E-mail: daigh60@sohu.com

imab plus chemotherapy. In the 90 patients, recurrent metastases were occurred in 82 cases(91.1%) and death in 60 cases(66.7%). The median PFS(mPFS) was 7.8 months and median OS(mOS) was 22.5 months. In the first line treatment of cetuximab plus chemotherapy, mPFS was 9.1 months and mOS was 27.6 months. In second line treatment mPFS was 7.7 months and mOS was 14.5 month. In third line mPFS was 2.9 months and mOS was 6.7 months. Univariate survival analysis showed that the location of primary tumor, early tumor response and treatment time of cetuximab were related to PFS and OS of the patients, and the metastasis scope was related to the OS of patients. Using the Cox multivariate hazards model to analysis the clinicopathological factors, which showed that the location of primary tumor and early tumor response were the independent risk factors affecting the PFS of patients, the metastasis scope was the independent risk factor affecting the OS of patients. The most common adverse reaction related to cetuximab is acne-like rash, the side effects associated with chemotherapy mainly were diarrhea, nausea, vomiting, bone marrow suppression. After symptomatic treatment, patients can tolerate. **Conclusion** Cetuximab combined chemotherapy in each line treatment of patients with metastases from colorectal cancer can get great efficacy, and the adverse reactions can be tolerated. The location of primary tumor might be the predictors of the efficacy, and it is also associated with the prognosis of the patients. As ETS Shows that early tumor response could be one of the outcome indicators of mCRC.

【Key Words】 Cetuximab; Colorectal cancer with metastasis; Targeted therapy; Combined chemotherapy

约有 25% 的结直肠癌患者初诊时已发生局部和远处转移。针对此类患者的治疗策略主要是以奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶为主的联合化疗为中心的综合治疗,其中双药联合的有效率始终徘徊于 10%~40%^[1-2],而三药联合虽可将有效率提高至 50%以上^[3],但因毒副作用大,耐受性差,限制了临床应用。

随着肿瘤研究进入分子靶向时代,给肿瘤的治疗带来新的希望。西妥昔单抗是一种人/鼠嵌合型 IgG 单克隆抗体,它特异性靶向于表皮生长因子受体(EGFR),从而阻止配体与 EGFR 的结合,抑制癌细胞的增殖、转移、并促进其凋亡。目前已被美国 FDA 及中国 SFDA 正式批准用于 K-Ras 野生型晚期结直肠癌的治疗^[4]。近年来 CRYSTAL 等多项研究证实在一、二线治疗中西妥昔单抗与化疗联合均可提高患者的有效率,并延长其生存期^[5]。然而,结直肠癌中 K-Ras 野生型约为 60%,其中仅 40%~53% 的患者可在西妥昔单抗的治疗中获益^[6],除 K-Ras 外,是否存在其他因素影响西妥昔单抗疗效,目前尚不清楚。本研究回顾性分析我院西妥昔单抗联合化疗治疗 K-Ras 野生型晚期转移性结直肠癌患者的临床资料,总结西妥昔单抗在各线治疗中的疗效和安全性,探讨可能影响西妥昔单抗联合化疗疗效的因素及与预后相关的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 5 月至 2012 年 5 月中国人民解放军总医院经病理组织学确诊为结直肠癌或黏液腺癌,通过 CT 或 MRI 检查证实存在

转移灶,且有至少一处可测量评价的靶病灶的病例,临床病例资料记录完整。预计生存期>3 个月; ECOG 评分 0~2 分;心肺、肝肾、骨髓、凝血功能无明显异常;签署知情同意书;所有患者 K-Ras 基因检测(12、13、61 位点)均为野生型,接受西妥昔单抗联合化学治疗至少 2~3 个周期(2 周方案 3 个周期,3 周方案 2 个周期)。出现下列情况之一者终止治疗:疾病进展、出现不能耐受的不良反应、死亡。记录患者一般情况:包括年龄、性别、原发肿瘤部位、病理分化程度、转移灶部位、转移灶范围、西妥昔单抗使用疗程、联合化疗方案、治疗时间、不良反应等。

1.2 治疗方法 西妥昔单抗(爱必妥,默克雪兰诺有限公司产品)首次剂量为 400mg/m²,输注 120min,此后每周 250mg/m² 或每 2 周 500mg/m²,输注 60min。治疗前预防性抗过敏处理。联合化疗方案主要包括:(1)含伊立替康为基础的方案,包括 FOLFIRI(伊立替康 180mg/m²,静滴,第 1 天;亚叶酸钙 200mg/m² 静滴,第 1~2 天;氟尿嘧啶 200mg/m² 静脉注射,第 1~2 天,600mg/m² 持续泵入 48 小时,2 周为 1 个周期);XELIRI(伊立替康 250mg/m² 静滴,第 1 天;卡培他滨片 850~1250mg/m² 口服 2/日第 1~14 天;3 周为 1 周期);单药 CPT-11(伊立替康 125mg/m² 静滴 30~90min,第 1、8 天;3 周为 1 周期)。(2)含奥沙利铂为基础的方案,包含 FOLFOX4(奥沙利铂 85mg/m² 静滴 第 1 天;亚叶酸钙 200mg/m² 静滴 第 1~2 天;氟尿嘧啶 400mg/m² 静脉注射 第 1~2 天,600mg/m² 持续泵入 48h,2 周为 1 周期),XELOX(奥沙利铂 130mg/m²,静滴,第 1 天;卡培他滨片 850~1000mg/m²,口服,第 1~14 天;3

周为 1 周期)。(3)其他化疗方案包括:5-FU/LV 方案(氟尿嘧啶 400mg/m², 静脉注射, 第 1 天, 1200mg/m²持续泵入 48h; 亚叶酸钙 500mg/m², 静滴, 第 1 天;2 周为 1 周期)和单药卡培他滨(卡培他滨片, 1250mg/m², 口服 2 次/日, 第 1~14 天;3 周为 1 周期)。

1.3 不良反应 每周期化疗后进行不良反应评价。不良反应按照 NCI-CTC 3.0 标准评价, 分为 1~4 级。对于所出现的皮疹、骨髓抑制、腹泻等对症处理。

1.4 疗效及生存评估 患者每接受西妥昔单抗联合化疗 6 周后评估疗效。近期疗效评价按 RECIST 1.1 版标准分为: 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情进展(PD)、病情稳定(SD)。以 CR+PR 计算客观缓解率(ORR), 以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。无进展生存时间(PFS)是自开始西妥昔单抗联合化疗至肿瘤进展的时间; 总生存时间(OS)是自开始西妥昔单抗联合化疗至患者死亡或随访截止时间。早期肿瘤缓解, 即自接受西妥昔单抗联合化疗 6 周后复查评价达到 PR 者。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 版软件处理。Kaplan-Meier 生存分析绘制生存曲线, 单因素生存分析采用 Log-rank 检验, 多因素生存分析采用 Cox 比例风险回归模型。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床病理特征 纳入符合条件的患者共 90 例, 中位年龄为 56 岁(21~86 岁), 其中男性 64 例(71.1%), 女性 26 例(28.9%); 原发灶肿瘤位于左半结肠 33 例(36.7%), 位于右半结肠 27 例(30.0%), 位于直肠患者 30 例(33.3%)。组织学分级: 低分化及黏液腺癌者 30 例(33.3%), 中分化 49 例(54.5%), 高分化 11 例(12.2%)。转移灶部位: 含肝转移者 60 例(66.7%), 含肺转移者 41 例(45.6%), 含腹盆淋巴结转移者 29 例(32.2%), 含腹膜转移者 11 例(12.2%), 含骨转移者 12 例(13.3%), 含浅表淋巴结转移者 7 例(7.8%), 含肾上腺转移者 5 例(5.6%) 及其他部位转移者 8 例(8.9%)。达到早期肿瘤缓解者 41 例(45.6%), 未达到者 49 例(54.4%)。见表 1。

2.2 疗效分析 西妥昔单抗中位治疗时间为 16 周(6~44 周)。90 例患者获 PR 41 例(45.6%), SD 38 例(42.2%), PD 11 例(12.2%), ORR 为 45.6%, DCR

表 1 临床病理因素与疗效的关系[例(%)]

临床病理特征	n	CR+PR	SD+PD	P
年龄(岁)				0.027
<56	44	15(36.6)	29(59.2)	
≥56	46	26(63.4)	20(40.8)	
性别				0.220
男	64	27(65.9)	37(75.5)	
女	26	14(34.1)	12(24.5)	
肿瘤部位				0.039
直肠及左半结肠	63	33(80.5)	30(61.2)	
右半结肠	27	8(19.5)	19(38.8)	
分化程度				0.739
低分化	30	12(29.3)	18(36.7)	
中分化	49	24(58.5)	25(51.0)	
高分化	11	5(12.2)	6(12.3)	
转移范围				0.391
单器官	37	18(43.9)	19(38.8)	
多器官	53	23(56.1)	30(61.2)	
西妥昔单抗使用				0.109
一线	64	33(80.5)	31(63.2)	
二线	15	6(14.6)	9(18.4)	
三线	11	2(4.9)	9(18.4)	
联合化疗方案				0.162
含伊立替康	43	20(48.8)	23(46.9)	
含奥沙利铂	38	20(48.8)	18(36.7)	
其他	9	1(2.4)	8(16.4)	
西妥昔单抗治疗时间				<0.001
<16 周	44	10(24.4)	34(69.4)	
≥16 周	46	31(75.6)	15(30.6)	

为 87.8%。其中一线治疗 64 患者中例获 PR 33 例(51.6%), SD 27 例(42.2%), PD 4 例(6.2%), 一线治疗的 RR 为 51.6%, DCR 为 93.8%; 二线治疗 15 例患者中获 PR 6 例(40.0%), SD 5 例(33.3%), PD 4 例(26.7%), 二线治疗的 RR 为 40.0%, DCR 为 73.3%; 三线治疗 11 例患者中获 PR 2 例(18.2%), SD 6 例(54.5%), PD 3 例(27.3%), 三线治疗的 RR 为 18.2%, DCR 为 72.7%。

单因素分析显示, 性别、组织分化程度、转移灶范围、西妥昔单抗使用疗程、联合化疗方案与疗效无关, 而年龄、原发灶肿瘤部位、西妥昔单抗治疗时间可能与疗效有关。见表 1。

2.3 生存分析

2.3.1 一般生存情况 随访截止至 2013 年 10 月 10 日, 90 例患者中, 82 例(91.1%) 出现复发转移, 60 例(66.7%) 死亡。中位随访时间为 20.2 个月

(1.8 个月~76.8 个月),中位 PFS 为 7.8 个月(95% CI:6.4~9.2 个月),中位 OS 为 22.5 个月(95% CI:16.5~28.5 个月)。一线中位 PFS 为 9.1 个月(95% CI:5.9~12.3 个月),中位 OS 为 27.6 个月(95% CI:16.5~38.7 个月),二线中位 PFS 为 7.7 个月(95% CI:2.0~13.5 个月),中位 OS 为 14.5 个月(95% CI:5.8~23.2 个月)。三线中位 PFS 为 2.9 个月(95% CI:0.2~5.6 个月),中位 OS 为 6.7 个月(95% CI:6.5~6.8 个月)。

2.3.2 单因素生存分析 原发肿瘤病灶部位、转移灶侵及范围、早期肿瘤缓解、西妥昔单抗治疗时间可能与患者预后生存相关。其中原发肿瘤病灶位

于直肠及左半结肠患者的 PFS 和 OS 较原发肿瘤病灶位于右半结肠者明显延长(PFS:9.3 个月 vs. 5.0 个月, $P=0.007$; OS: 27.4 个月 vs. 16.1 个月, $P=0.026$);早期肿瘤缓解者的预后生存较早期未达肿瘤缓解者好(PFS:9.3 个月 vs. 4.9 个月, $P=0.000$; OS: 27.0 个月 vs. 16.1 个月, $P=0.039$);转移范围为单器官者较多器官者的 OS 明显延长,差异具有统计学意义,但 PFS 差异无统计学意义(PFS:8.3 个月 vs. 7.7 个月, $P=0.346$; OS: 30.1 个月 vs. 16.7 个月, $P=5.127$)。而年龄、性别、组织分化、联合化疗方案等与预后无关。见表 2、图 1~图 6。

表 2 患者临床病理因素与生存预后的关系(月)

临床病理参数	n	中位 PFS	95% CI	P	中位 OS	95% CI	P
年龄(岁)							0.732
<56	44	6.2	3.89~8.59	0.556	22.5	12.22~37.72	
≥56	46	8.5	6.98~10.11		24.0	16.59~31.44	
性别							0.899
男	64	7.4	4.88~9.97	0.288	22.6	16.33~28.81	
女	26	8.0	5.45~10.45		22.5	8.96~36.05	
肿瘤部位							0.026
左半结肠及直肠	63	9.3	7.22~11.31	0.007	27.4	21.46~33.40	
右半结肠	27	5.0	3.85~6.08		16.1	12.05~20.08	
分化程度							0.482
低	30	7.4	4.87~9.98	0.613	22.5	11.67~33.28	
中	49	7.7	5.05~10.39		25.8	18.11~33.47	
高	11	10.2	6.57~13.80		14.0	4.15~23.85	
转移范围							0.024
单器官	37	8.3	6.05~10.44	0.346	30.1	19.40~40.72	
多器官	53	7.7	5.65~9.73		16.7	10.35~22.97	
早期评价 PR 情况							0.039
是	41	9.3	7.35~11.18	0.000	27.0	19.32~34.76	
否	49	4.9	3.74~6.05		16.1	10.76~21.44	
西妥昔单抗治疗时间							0.021
<16 周	44	4.7	3.03~6.30	0.028	14.5	9.19~19.79	
≥16 周	46	8.5	6.58~10.51		27.4	21.48~33.38	
联合化疗方案							0.161
含伊立替康	43	7.3	4.92~9.73	0.158	22.5	17.56~27.46	
含奥沙利铂	38	8.5	6.56~10.53		25.8	3.21~48.37	
其他	9	6.8	2.90~10.63		6.8	3.76~9.77	

2.3.3 多因素生存分析 将上述统计学意义的临床病理因素纳入 Cox 多因素风险模型,结果显示:原发灶肿瘤部位、肿瘤是否缓解是影响患者疾病进展的独立风险因素,原发肿瘤部位位于直肠及左半结肠

者较右半结肠患者的疾病进展风险降低 48.2% (PFS: HR = 0.482, 95% CI: 0.285 ~ 0.815, $P=0.006$),早期肿瘤缓解患者较未缓解患者的疾病进展风险降低 43.7% (PFS: HR = 0.437, 95% CI:

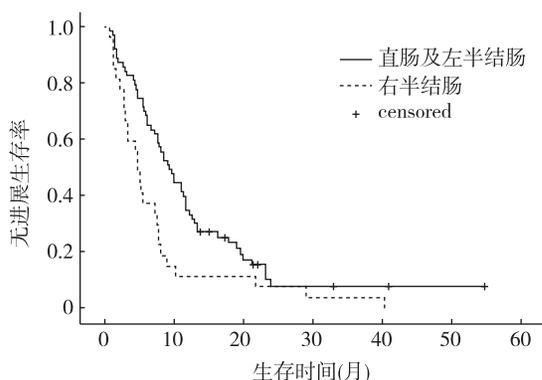


图 1 不同原发肿瘤部位患者的 PFS 比较

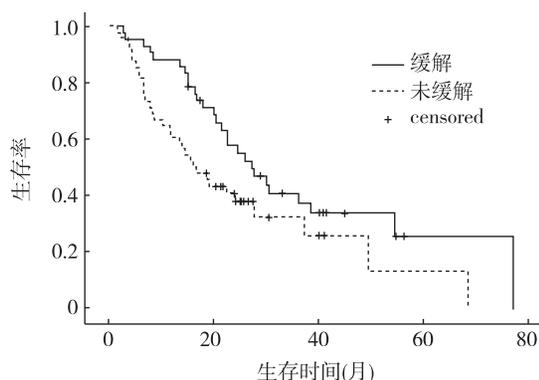


图 4 不同早期肿瘤缓解患者的 OS 比较

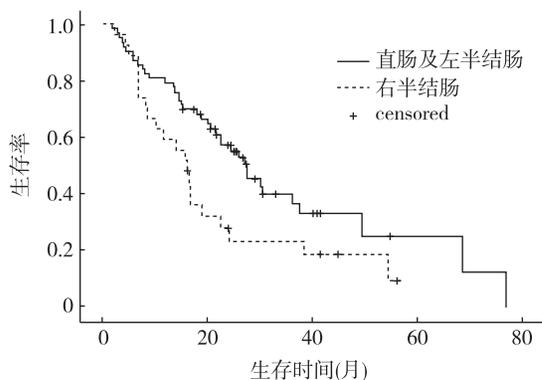


图 2 不同原发肿瘤部位患者的 OS 比较

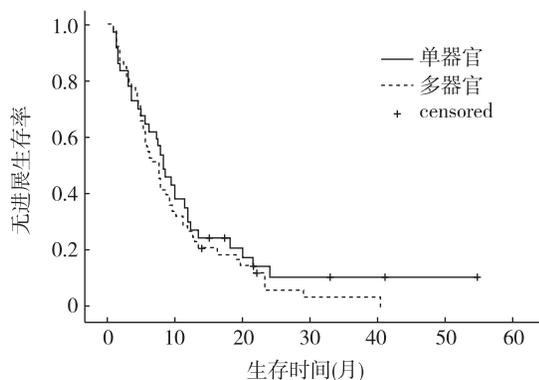


图 5 不同转移范围患者的 PFS 比较

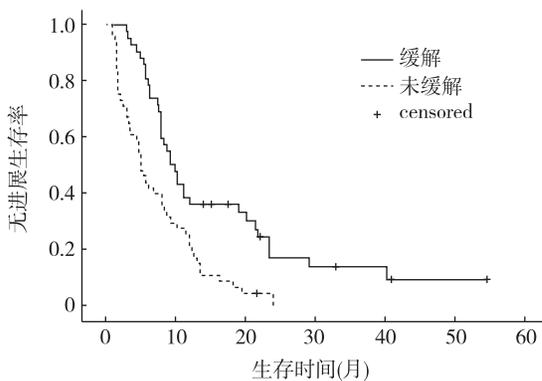


图 3 不同早期肿瘤缓解患者的 PFS 比较

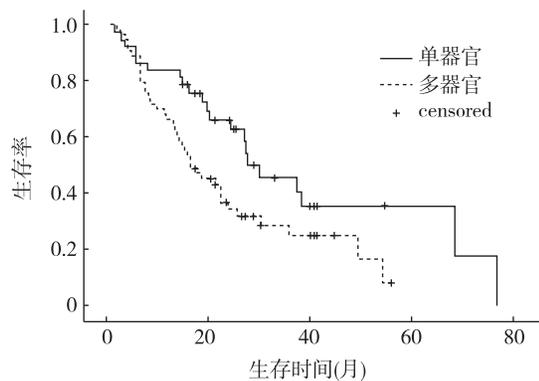


图 6 不同转移范围患者的 OS 比较

0.262~0.730, $P=0.002$), 转移范围为多器官者较单器官者的死亡风险增大 1.778 倍 (OS: HR = 1.778, 95%CI: 1.004~3.146, $P=0.048$)。见表 3。

2.4 不良反应 治疗期间与西妥昔单抗相关最常见的不良反应是痤疮样皮疹 (78.0%) 多见, 其中 3 级以上的皮疹发生率为 7.1%, 黏膜炎发生率为 5.6%, 未见因严重反应停药者。与化疗相关的不良反应主要包括腹泻 (40.8%)、恶心呕吐 (43.2%) 和骨髓抑制 (白细胞减少 32.1%, 血小板减少

19.1%), 其中 3 级以上骨髓抑制患者的发生率为 11.3%。肝功能异常的发生率为 10.3%, 而神经毒性和其他不良反应少见, 上述不良反应经对症处理后, 患者均可耐受。

3 讨论

大量研究证实, 伊立替康和奥沙利铂为主的两药化疗方案可以改善转移性结直肠癌患者生存, 并互为一线、二线标准化疗方案, 使结直肠癌患者的中

表 3 Cox 多因素分析临床病理特征与生存预后的关系

因素	中位 PFS			中位 OS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
治疗时间	0.866	0.531~1.411	0.563	0.651	0.362~1.170	0.152
肿瘤部位	0.482	0.285~0.815	0.006	0.634	0.363~1.108	0.110
转移范围	0.959	0.558~1.566	0.868	1.778	1.004~3.146	0.048
早期肿瘤缓解	0.437	0.262~0.730	0.002	0.671	0.369~1.221	0.191

位生存时间从 11 个月,提高到了目前的 20 个月左右。近年来,分子靶向药物的问世,大大提高了患者的治疗有效率,生存明显改善,使得中位 OS 延长接近 24 个月左右。西妥昔单抗是一种作用于表皮生长因子受体(EGFR)的分子靶向药物。国内外多

项大规模临床研究提示,多个线程治疗中,西妥昔单抗联合化疗均可提高有效率,延长 PFS 及 OS,使得 K-Ras 基因野生型的转移性结直肠癌患者生存获益。见表 4。

表 4 西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌患者的临床试验总结

临床研究	n	临床试验	线程	联合方案	RR(%)	中位 PFS	中位 OS
CRYSTAL	1198	II	一线	FOLFIRI	57.3	9.9	23.5
OPUS	82	II	一线	FOLFOX	57.0	8.3	22.8
BAI et al.	22	-	一线	FOLFIRI/FOLFOX	57.1	NR	NR
ACROBAT	43	II	一线	FOLFOX	77.0	12.3	30.0
MRC COIN	1630	II	一线	XELOX/FOLFOX	64.0	8.6	17.9
Nordic VII	194	II	一线	FLOX	47.0	8.7	22.1
GALGB	238	III	一线	FOLFOX/FOLFIRI	60.0/44.0	NR	NR
EPIC	1298	II	二线	FOLFIRI/Irinotecan	16.7	4.0	10.7
BOND	329	II	二线	FOLFIRI/Irinotecan	29.1	4.1	8.6
CO. 17	572	III	三线	BSC	12.8	3.7	6.1
Gunningham	218	-	三线	Irinotecan	22.9	4.1	8.6

注:NR:未报告

一线研究中,CRYSTAL 研究发现西妥昔单抗联合 FOLFIRI 组,中位 PFS 可达 9.9 个月($P = 0.012$),RR 显著提高至 57.3%,疾病进展风险降低 15%^[7]。OPUS、ACROBAT II 期临床研究也显示西妥昔单抗联合 FOLFOX 方案,中位 PFS、OS 和 RR 均明显改善^[8-9],其中,ACROBAT II 期临床研究,一线总体 RR 达 77%,中位 OS 达 30 个月,中位 PFS 12.3 个月,该研究结论是目前一线治疗中最好的结果。在 GALGB 进行的 III 期临床研究中,纳入了 238 例初次治疗的转移性结直肠癌患者,其联合 FOLFOX 和 FOLFIRI 组的有效率分别为 60% 和 44%^[10]。国内白利平^[11]报道了 22 例小样本研究,RR 达 57.1%。由此可见,大多数国内外研究在一线应用西妥昔单抗的经验中,无论国内外大样本临床研究,还是国内小样本研究,RR 可达 44~77%,平均在 50%~60%,较单独化疗的有效率明显提高。

本研究中,一线应用西妥昔单抗联合化疗的晚期结直肠癌患者的,RR 为 51.6%,中位 PFS 为 9.1 个月,中位 OS 为 27.6 个月,结果与上述研究结果基本一致,一线使用西妥昔单抗治疗有效率高,且与多种化疗方案联合均显示较好的疗效。

对于本研究中,二线治疗,中位 PFS 为 7.7 个月,中位 OS 为 14.5 个月,RR 为 40.0%。三线治疗,中位 PFS 为 2.9 个月,中位 OS 为 6.7 个月,RR 为 18.2%。回顾国内外几项二线以上应用西妥昔单抗的临床研究:EPIC 研究二线应用西妥昔单抗联合伊立替康,中位 PFS 达到 4.0 个月,中位 OS 为 10.7 个月,缓解率为 16.4%^[12]。BOND 研究显示二线西妥昔单抗联合伊立替康的缓解率达 29.1%,中位 PFS 为 4.1 个月,中位 OS 为 8.6 个月^[13]。三线 CO.17 III 期随机对照临床研究入组 572 例对氟尿嘧啶、伊立替康及奥沙利铂耐药的转移性结直肠癌患

者,加用西妥昔单抗可延长 PFS 和 OS, PR 率为 8.0%^[14]。总结各临床研究显示,对于一线单独化疗或其他靶向药物联合化疗进展的患者,二线或二线以上应用西妥昔单抗联合化疗可以提高疗效,有效率平均达 8%~20%,并可改善患者的生活质量,延缓整体状况和躯体功能的恶化。本研究结果与上述研究相比较基本一致,但其中二线治疗客观缓解率相对较高,且 PFS 及 OS 相对延长,可能由于本研究中仅为回顾性分析,患者病例数较少,影响了上述结果。

西妥昔单抗在 K-Ras 野生型患者中的有效率为 40%~53%,因而还可能存在着其他影响因素。本研究发现,原发肿瘤病灶部位与西妥昔单抗联合化疗疗效可能相关,并与患者预后生存相关,是疾病进展的独立风险因素。Meguid 等研究指出,在胃肠道不同部位产生不同类型的肿瘤,如左半结肠、右半结肠之间,其流行病学、病程、临床表现,病理组织、甚至预后生存均有着不同的差异^[15-16]。这些差异是惊人的,以至于近期 Benedix 等通过研究甚至提出,左半结肠癌和右半结肠癌可视为不同的肿瘤实体^[16],或者不同的肿瘤疾病只是在同一器官发病而已。多项基础研究证实,即使在同一个肿瘤,其各个部位可以具有不同的分子特征,因此其对不同的化疗方案或者靶向药物治疗的敏感性不同^[17]。Bettlington 等^[18]通过对结直肠癌分子通路的研究发现,与左半结肠的“传统通路”不同,在右半结肠中,主要以“锯齿通路”为主,富含较多的微卫星转移灶和有效 EGFR 通路反馈循环,正是这一差异造成了右半结肠对 5-FU 及抗-EGFR 药物相对不敏感,预后较差。Brule 等^[19]近期也通过对 CO.17 临床试验的深入分析发现,西妥昔单抗治疗 K-Ras 野生型晚期转移性结直肠癌患者,肿瘤位于左半结肠者 PFS 相对延长。总结上述研究,原发肿瘤位于左半结肠者及右半结肠者其致癌机制,分子表型可能不同,右半结肠相对于西妥昔单抗不敏感,且预后较差。本研究将根据原发灶部位,将患者分为直肠及左半结肠组和右半结肠组,结果提示,前组肿瘤的 RR 较高,可达 80.5%,而后组仅为 19.5%,中位 PFS 和 OS 前组也较后组显著延长(PFS:9.3 个月 *vs.* 5.0 个月;OS:27.4 个月 *vs.* 16.1 个月),差异具有统计学意义,从另一侧面证实了上述结论。而造成这种差异的原因,是否与肠道内不同部位存在 K-Ras 基因表达的不同有关,以及是否与这些部位因存在诸

如 BRAF、N-Ras、PIK3CA 外显子 20 等基因的不同表达有关,尚不能确定。近期研究发现,N-Ras 在结肠及直肠突变发生概率不同^[20],这些基因是否有协同作用,导致疗效反应的不同?^[21]上述结论也将随着肿瘤分子表型研究的深入,进一步得到证实。

近来多项研究中提出了,将第 1 次 CT 扫描(第 8 周时)肿瘤缩小 $\geq 20\%$ 作为预测疗效和判断预后的最佳分界点,即早期肿瘤缩小(ETS)。它与患者的 PFS 和 OS 之间密切相关^[22]。Piessevaux 等^[23]对 CRYSTAL 研究分析表明,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案一线治疗 K-Ras 野生型的转移性结直肠癌,达到 ETS 的患者 OS 和 PFS 明显延长。西妥昔单抗联合 FOLFIRI 治疗组中,64%的患者达到 ETS,达到和未达到 ETS 两者之间的中位 PFS(11.8 个月 *vs.* 7.3 个月)和 OS(28.3 个月 *vs.* 11.8 个月)差异均有统计学意义($P < 0.0001$ 和 $P < 0.003$)。同时对 OPUS 研究进一步分析表明,西妥昔单抗联合化疗组第 8 周 69%的患者肿瘤缩小 $\geq 20\%$,达到和未达到 ETS 两者之间的中位 PFS(11.9 个月 *vs.* 5.7 个月)和 OS(26.0 个月 *vs.* 15.7 个月)差异均有统计学意义($P < 0.0001$ 和 $P = 0.002$)^[23]。Modest 等^[24]亦在分析西妥昔单抗联合卡培他滨为基础化疗的一线治疗转移性结直肠癌研究中,得到上述同样的结论。因此,对于 K-Ras 野生型转移性结直肠癌患者而言,西妥昔单抗联合不同的化疗方案治疗,能诱导患者出现早期肿瘤缩小,而且是否达到 ETS 与 PFS 和 OS 密切相关。ETS 可能成为西妥昔单抗的疗效预测及判断预后的指标。本研究中根据我科工作的实际情况,设定了与 ETS 相似的概念——早期肿瘤缓解,即接受西妥昔单抗联合化疗治疗 6 周后复查评估,达到 PR 评价标准者。结果显示,早期评价 PR 者预后生存较早期未达 PR 者较好,中位 PFS 分别为 9.3 个月和 4.9 个月,中位 OS 分别为 27.0 个月和 16.1 个月,两者差异均有统计学意义($P = 0.000$ 和 $P = 0.039$),是否早期肿瘤缓解与预后生存可能相关,这也间接证实了上述结论,但因本研究为回顾性研究,病例数少,选择范围小,结论具有局限性,有待前瞻性研究进一步明确。

综上所述,西妥昔单抗联合多种方案化疗治疗晚期转移性结直肠癌患者,一线、二线及二线以上使用都能得到较好的疗效,不良反应可耐受,能改善转移性结直肠癌患者生存预后;同时,原发肿瘤部位可能是西妥昔单抗联合化疗的疗效预测因素,

其与患者预后生存可能相关;早期肿瘤缓解与 ETS 相似,亦可作为判断患者预后的相关指标。

参考文献

- [1] Jiang W, Fu F, Li Y, et al. Molecular biomarkers of colorectal cancer: prognostic and predictive tools for clinical practice[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2012, 13(9): 663-675.
- [2] Wei L, Lin J, Xu W, et al. Scutellaria barbata D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of Hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(8): 9419-9430.
- [3] Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(3): 420-425.
- [4] 朱梁军, 李 晟, 冯继锋, 等. 西妥昔单抗联合 FOLFIRI 双周方案在野生型 K-Ras 基因晚期结直肠癌患者中的 II 期临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(1): 39-44.
- [5] Woo J, Palmisiano N, Tester W, et al. Controversies in anti-epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(11): 1941-1950.
- [6] Röcken C. Molecular targets of colon cancer VEGF, EGFR-and what else[J]. *J Pathologie*, 2008, 29(Suppl 2): 200-203.
- [7] Van Cutsem E, Köhne C H, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2011-2019.
- [8] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1535-1546.
- [9] Vincenzi B, Galluzzo S, Santini D, et al. Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5): 1141-1146.
- [10] Segal NH, Saltz LB. Evolving treatment of advanced colon cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60: 207-219.
- [11] 白利平, 刘忠臣. 西妥昔单抗联合化疗初始治疗 22 例转移性结直肠癌的近期疗效观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(4): 220-222.
- [12] Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14): 2311-2319.
- [13] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *N Eng J Med*, 2004, 351(4): 337-345.
- [14] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer[J]. *N Eng J Med*, 2007, 357(20): 2040-2048.
- [15] Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, et al. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(9): 2388-2394.
- [16] Benedix F, Kube R, Meyer F, et al. Comparison of 17,641 patients with right-and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(1): 57-64.
- [17] Tejpar S, Piessevaux H. Personalized medicine in metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor agents: A future opportunity? [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10(Suppl 1): 2-10.
- [18] Bettington M, Walker N, Clouston A, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges [J]. *Histopathology*, 2013, 62(3): 367-386.
- [19] Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer(right-sided[RC] versus left-sided[LC]) as a predictor of benefit from cetuximab(CET): NCIC CTG CO.17[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl): a3528.
- [20] Russo AL, Borger DR, Szymonifka J, et al. Mutational analysis and clinical correlation of metastatic colorectal cancer [J/OL]. *Cancer* [2014-03-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500602>.
- [21] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8): 753-762.
- [22] Piessevaux H, Buyse M, De Roock W, et al. Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial)[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(8): 1375-1382.
- [23] Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(30): 3764-3775.
- [24] Modest DP, Laubender RP, Stintzing S, et al. Early tumor shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with cetuximab combined with either CAPIRI or CAPOX: An analysis of the German AIO KKR 0104 trial[J]. *Acta Oncologica*, 2013, 52(5): 956-962.

收稿日期:2014-02-25; 修回日期:2014-03-28